



Newsletter numero 220 del 15.10.2017

Attenzione: le informazioni riportate hanno solo un fine illustrativo e non sono riferibili né a prescrizioni né a consigli medici (leggere attentamente il disclaimer in calce)

Sommario

- Inclusione delle donne in gravidanza e allattamento nella ricerca clinica – stato dell’arte e prospettive future
- Ramucirumab in combinazione con docetaxel rispetto a placebo in combinazione con docetaxel in pazienti con carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico dopo terapia a base di platino (RANGE): uno studio di fase 3 randomizzato in doppio cieco
- Mepolizumab per la malattia polmonare ostruttiva cronica eosinofila
- Efficacia dell'associazione fluticasone e vilanterolo nel trattamento dell'asma nella pratica clinica quotidiana
- Effetti sugli esiti cardiovascolari della somministrazione settimanale di Exenatide nel diabete di tipo 2
- Efficacia e sicurezza degli inibitori di pompa protonica nella terapia a lungo termine con aspirina: Metanalisi di studi clinici randomizzati

Inclusione delle donne in gravidanza e allattamento nella ricerca clinica – stato dell'arte e prospettive future

A cura della Dott.ssa Cristina Scavone

I devastanti effetti correlati all'assunzione della talidomide da parte di donne in gravidanza, negli anni '50-'60, hanno stimolato l'interesse della comunità scientifica internazionale nei confronti del potenziale effetto teratogeno dei farmaci. In seguito a tale tragedia, la *Food and Drug Administration* (FDA) ha rilasciato numerose norme in materia di approvazione di farmaci per l'uso in donne in gravidanza e allattamento. Nel 1977 ha approvato le linee guida *General Considerations for the Clinical Evaluation of Drugs*, che prevedevano l'esclusione di tali popolazioni dagli studi clinici di fase 1 e 2 e nel 1979 ha introdotto un sistema di classificazione dei farmaci in cinque categorie (A, B, C, D e X), sulla base di tossicità riproduttiva nota o sospetta e della quantità e qualità delle informazioni disponibili per definire tale rischio. Con lo scopo di implementare le conoscenze sull'uso dei farmaci nelle donne in gravidanza e allattamento, la FDA ha emanato ulteriori Linee guida a riguardo ed ha istituito l'*Office of Women's Health*. Nel 1997, inoltre, ha aggiornato il sistema di classificazione dei farmaci in gravidanza, emanando nuove linee guida, entrate in vigore nel giugno 2015; queste ultime descrivono più dettagliatamente i rischi che si associano all'utilizzo di un farmaco durante la gravidanza e l'allattamento, sulla base di dati provenienti da studi preclinici e clinici.

Oggigiorno, l'uso di farmaci in gravidanza e allattamento è piuttosto comune, soprattutto se si considerano le patologie che insorgono durante l'epoca gestazionale o che necessitano di trattamenti cronici (diabete gestazionale, pre-eclampsia, epilessia, depressione, asma, ipertensione, cancro o HIV). Stime recenti indicano che l'uso di farmaci in gravidanza è aumentato del 68% negli ultimi 30 anni circa, così come l'utilizzo di farmaci durante l'allattamento (il 90-99% delle donne assume almeno un farmaco nel periodo post-partum). All'aumentato utilizzo di farmaci non corrisponde, tuttavia, una conoscenza adeguata del profilo di efficacia e sicurezza degli stessi in tali popolazioni di pazienti.

Attualmente, per molti dei farmaci commercializzati non sono note o non sono riportate le informazioni relative all'uso sicuro in gravidanza e allattamento. Sebbene il numero assoluto di studi clinici di fase 1 sia aumentato nel tempo, la proporzione di studi che ha incluso donne in gravidanza è pari solo all'1,29%. Inoltre, dei farmaci approvati dalla FDA tra il 2000 e il 2010, il 97,7% non presenta informazioni sufficienti in relazione al rischio teratogeno e il 73,3% manca di dati a supporto dell'uso in gravidanza. Per tale ragione, occorre promuovere la raccolta di dati di efficacia e sicurezza dei farmaci in donne in gravidanza e allattamento.

La gravidanza e l'allattamento sono condizioni associate a cambiamenti fisiologici significativi, in grado di alterare il profilo farmacocinetico dei farmaci e modificarne quello di efficacia e sicurezza. La nausea e il vomito, che frequentemente compaiono nei primi mesi di gravidanza, possono diminuire la quantità di farmaco disponibile per l'assorbimento. Durante la gravidanza, inoltre, vi è un aumento dell'acqua corporea totale e il volume extracellulare aumenta di circa il 25%, il che comporta un aumento del volume di distribuzione della maggior parte dei farmaci, in particolare quelli idrofili. Inoltre, la diminuzione della concentrazione sierica di albumina comporta un aumento della frazione attiva di numerosi farmaci. Infine, importanti cambiamenti si osservano nei processi di metabolismo ed eliminazione; l'aumento della *clearance* renale che si verifica in gravidanza può aumentare notevolmente il tasso di eliminazione di alcuni farmaci, riducendone l'emivita e richiedendo così dosi più elevate o intervalli di somministrazione più brevi, come nel caso della digossina, aminoglicosidi e antiepilettici. Non vanno, inoltre, trascurati i potenziali effetti tossici dei farmaci a carico del feto e del neonato; difatti, oltre ad essere l'interfaccia tra madre e feto, la placenta rilascia enzimi metabolici e trasportatori attivi di membrana, la cui espressione varia con l'avanzamento della gestazione e in gravidanze patologiche. Inoltre, molti farmaci, sulla base di specifiche caratteristiche chimico-fisiche sono secreti nel latte materno.

Considerate le alterazioni fisiologiche tipiche dell'epoca gestazionale, approntare uno studio su tale popolazione di pazienti non è di facile attuazione. Alla luce delle numerose criticità che affliggono la sperimentazione clinica pre-marketing nelle donne in gravidanza e allattamento, tali popolazioni, insieme a quella pediatrica, rientrano nella categoria dei cosiddetti "orfani terapeutici", per la quale occorre approntare tipologie differenti di studi.

Al fine di superare tali limitazioni, prendono sempre più piede i registri prospettici di gravidanza. Nel 2002, la FDA ha pubblicato una guida che promuove la creazione e la standardizzazione di protocolli per l'istituzione di nuovi registri. Alla data del giugno 2017, erano presenti sul sito della FDA 108 registri di gravidanza, per oltre 30 classi di farmaci, inclusi antiasmatici, antineoplastici, antiepilettici ed farmaci anti-HIV. Nonostante la riconosciuta utilità, anche i registri presentano importanti limitazioni, quali dati non chiari, elevato tasso di perdita dei pazienti al follow-up, mancanza di gruppi di confronto. Un ulteriore strumento per la migliore conoscenza dei farmaci in gravidanza è rappresentato dall'istituzione di network di ricerca; in tale contesto, la collaborazione tra più centri di ricerca clinica può contribuire a ridurre i bassi tassi di partecipazione delle donne in gravidanza negli studi clinici e, al contempo, fornire infrastrutture indispensabili per la ricerca, oltre che facilitare un approccio multidisciplinare per migliorare la comprensione dei farmaci in gravidanza. A tal fine, il *National Institute of Child Health and Human Development* ha sponsorizzato la creazione di due network di ricerca clinica: il *Maternal Fetal Medicine Units Network* e la *Obstetric Pharmacology Research Units Network*. L'istituzione di tali network ha già fornito importanti dati sull'uso efficace e sicuro di alcuni dei farmaci usati in gravidanza e allattamento, inclusi ipoglicemizzanti orali nel diabete gestazionale, pravastatina nella prevenzione della pre-eclampsia e indometacina nel parto pretermine. Similmente, anche la raccolta e l'analisi di dati dalla pratica clinica, provenienti dai *big data*, può apportare ulteriori conoscenze in tale ambito. Infine, ciò che deve essere implementata è la pubblicazione dei risultati degli studi condotti in gravidanza e allattamento. Da un'analisi di Stockmann e coll. sugli studi clinici registrati su ClinicalTrials.gov risulta, infatti, che degli studi completati da oltre 2 anni, solo l'11% ha riportato risultati e meno del 7% è stato pubblicato. In un settore in cui esiste una chiara necessità di informazioni sulle terapie sicure ed efficaci, tale bassa percentuale di pubblicazione è alquanto preoccupante. La diffusione dei risultati di studi clinici in tali popolazioni è fondamentale al fine di creare una expertise in grado di implementare i dati clinici disponibili a sostegno dell'uso di farmaci in donne in gravidanza e allattamento.

Nel corso degli ultimi anni sono stati emanati numerosi regolamenti al fine di guidare ed incentivare la ricerca clinica in donne in gravidanza e allattamento. L'istituzione di registri, network di ricerca e l'uso dei big data ha apportato nuove conoscenze sull'uso dei farmaci in tali popolazioni di pazienti, sebbene occorrerà attendere anni prima che i risultati possano essere interpretati in modo rigoroso.

Permane, tuttavia, il bisogno di una chiara regolamentazione sul tema e di rigorose azioni legislative, incluso lo stanziamento di incentivi, al fine di costruire il quadro normativo necessario per la ricerca clinica in donne in gravidanza e allattamento. La combinazione di tali iniziative consentirà l'espansione della ricerca clinica e il trasferimento di conoscenze sull'uso sicuro e efficace dei farmaci in tali popolazioni di pazienti.

Riferimento bibliografico: Illamola SM, Bucci-Rechtweg C, Costantine MM, Tsilou K, Sherwin CM, Zajicek A. Inclusion of pregnant and breastfeeding women in research - Efforts and Initiatives. *Br J Clin Pharmacol.* 2017 Sep 19.

Parole chiave: gravidanza, allattamento, farmacologia clinica, uso dei farmaci.

Conflitti di interesse: non riportati.

Ramucirumab in combinazione con docetaxel rispetto a placebo in combinazione con docetaxel in pazienti con carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico dopo terapia a base di platino (RANGE): uno studio di fase 3 randomizzato in doppio cieco

A cura della Dott.ssa Benedetta Ferrara

La chemioterapia combinata a base di platino è il trattamento di prima linea per i pazienti con carcinoma uroteliale avanzato o metastatico, con una sopravvivenza media di 11-15 mesi.

Nonostante le risposte siano il 40-70%, la durata della risposta è limitata e molti pazienti diventano refrattari. La prognosi in questi ultimi è infausta. Gli inibitori della *programmed cell death 1 protein* (PD-1) e del suo ligando PD-L1 hanno riportato efficacia clinica nei pazienti con carcinoma uroteliale refrattario. In molti pazienti così trattati però la malattia progredisce e ciò evidenzia la necessità di sviluppare nuovi trattamenti. Ramucirumab è un anticorpo monoclonale che lega il dominio extracellulare del *vascular endothelial growth factor receptor* (VEGFR), un importante mediatore di angiogenesi tumorale. Dati preclinici hanno mostrato una sinergia nell'azione di ramucirumab in combinazione con docetaxel nel carcinoma uroteliale refrattario. Uno studio randomizzato di fase 2 ha dimostrato un miglioramento della sopravvivenza senza progressione della malattia nei pazienti con carcinoma uroteliale avanzato o metastatico trattati con ramucirumab in combinazione con docetaxel. Per confermare tali dati è stato condotto uno studio randomizzato di fase 3 (RANGE) in una simile popolazione di pazienti.

L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare l'efficacia e la sicurezza del trattamento con ramucirumab in combinazione con docetaxel in pazienti con carcinoma uroteliale refrattario avanzato o metastatico.

È stato condotto uno studio di fase 3 randomizzato, multicentrico, in doppio cieco in 124 luoghi di 23 paesi. Sono stati inclusi nello studio pazienti ≥ 18 anni che riportavano: carcinoma istologicamente o citologicamente confermato; tumore localmente avanzato, non asportabile o metastatico; tumore primario con origine da vescica, uretra, uretere o pelvi renale; progressione di 14 mesi o meno dopo chemioterapia a base di platino. Inoltre, i pazienti dovevano riportare uno status di 0 o 1 nella Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). I criteri chiave di esclusione includevano: > 1 precedente chemioterapia sistemica; una precedente terapia con tassani; metastasi al cervello non trattate; emoglobina più bassa di 9g/dL; evento di tromboembolia arteriosa o venosa entro 6 mesi dalla randomizzazione.

I pazienti sono stati assegnati al trattamento a random, usando un sistema web interattivo di risposta, con una sequenza a random generata da un computer. La randomizzazione è stata effettuata in base a: regione geografica; status ECOG; presenza di malattia a livello viscerale. Sono stati somministrati per via endovenosa 75 mg/m² di docetaxel a tutti i pazienti e 10 mg/kg di ramucirumab o placebo, al giorno 1 di un ciclo di 21 giorni. I trattamenti sono stati portati avanti fino alla progressione della malattia o alla comparsa di effetti tossici gravi. Sono stati effettuati 6 cicli di terapia con docetaxel.

La risposta del tumore al trattamento è stata valutata radiograficamente (BIOCLINICA, Princeton, NJ, USA) secondo i criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi ogni 6 settimane dopo la randomizzazione per il primo anno e poi ogni 12 settimane.

L'*end-point* primario è stata la sopravvivenza senza progressione della malattia, definita come il periodo dalla randomizzazione fino alla prima documentazione radiografica di progressione, o come la morte per qualsiasi causa.

Gli *end-points* secondari hanno incluso: sopravvivenza complessiva; risposta obiettiva al trattamento; controllo della malattia; durata della risposta; sicurezza; *outcomes* riportati dai pazienti; farmacocinetica di ramucirumab; immunogenicità di ramucirumab.

Tra luglio 2015 ed aprile 2017, 530 pazienti sono stati assegnati a random al trattamento con ramucirumab + docetaxel (n=263) o placebo + docetaxel (n=267). La sopravvivenza senza progressione della malattia è stata prolungata significativamente nei pazienti che ricevevano ramucirumab + docetaxel rispetto al secondo gruppo (mediana 4.07 mesi [95% IC 2.96-4.47] vs 2.76 mesi [2.60-2.96]; *hazard ratio* [HR] 0.757, 95% IC 0.607-0.943; p=0.0118). Un'analisi centrale indipendente in cieco ha confermato questi risultati. Una risposta obiettiva è stata ottenuta in 53 (24.5%, 95% IC 18.8-30.3) su 216 pazienti in cura con ramucirumab e 31 (14.0%, 9.4-18.6) su 221 in cura con placebo. Gli eventi avversi al trattamento più frequentemente riportati, con grado 1-2 di gravità, sono stati: affaticamento, alopecia, diarrea, diminuzione dell'appetito e nausea. La frequenza degli eventi di grado 3 o maggiore era simile nei pazienti in cura con ramucirumab o placebo (156 [60%] su 258 vs 163 [62%] su 265 riportava un evento avverso), senza effetti tossici inaspettati.

63 (24%) su 258 pazienti assegnati al trattamento con ramucirumab e 54 (20%) su 265 assegnati a quello con placebo hanno riportato un evento avverso grave che è stato dimostrato essere correlato al trattamento. 38 (15%) su 258 pazienti del primo gruppo e 43 (16%) su

265 del gruppo con placebo sono andati incontro a morte durante il trattamento o entro 30 giorni dall'interruzione del trattamento. La sepsi è stato l'evento avverso più comune come causa di morte durante il trattamento (2% vs 0%).

I risultati di questo studio RANGE hanno confermato i dati del precedente studio di fase 2, mostrando che il trattamento combinato con ramucirumab e docetaxel migliora la sopravvivenza senza progressione della malattia in pazienti con carcinoma uroteliale avanzato o metastatico refrattario al platino. Non sono inoltre stati riportati effetti tossici aggiuntivi o inaspettati in seguito a questo trattamento.

Parole chiave: RANGE, ramucirumab, docetaxel

Conflitto di interessi: DPP ha ottenuto finanziamenti da Eli Lilly and Company durante il periodo dello studio; contributi personali da Bayer, Bellicum, Dendreon, Sanofi-Aventis, Johnson & Johnson, Exelixis, Ferring, Millennium, Medivation, P zer, Roche Laboratories, and Tyme pharmaceuticals; grant da Oncogenix, Progenics, Johnson & Johnson, Merck, Millennium, Dendreon, Sanofi-Aventis, Agensys, Eli Lilly and Company, e Roche Laboratories; e ownership interest/investment da Bellicum e Tyme una volta sottomesso il lavoro. RdW ha ottenuto finanziamenti personali da Eli Lilly and Company, durante il periodo dello studio; e contributi personali da Merck, Roche, e Sanofi una volta sottomesso il lavoro. KNC ha ottenuto finanziamenti istituzionali da Eli Lilly and Company, durante il periodo dello studio. CNS ha ottenuto contributi personali da Eli Lilly and Company, BMS, Merck/P zer e Clovis, una volta sottomesso il lavoro. SH ha ottenuto contributi personali da Roche, Merck, AstraZeneca, Pierre Fabre e Bayer, una volta sottomesso il lavoro. AF ha ottenuto contributi personali da AstraZeneca, MSD, Pierre Fabre, P zer, e Roche, una volta sottomesso il lavoro. AB ha ottenuto contributi personali da AstraZeneca and BMS, una volta sottomesso il lavoro; grant e contributi personali da Roche, una volta sottomesso il lavoro. EYY ha ottenuto grant e contributi personali da Eli Lilly and Company, durante il periodo dello studio; grant e contributi personali da Agensys, Astellas, Bayer, Dendreon, Genentech/Roche, e Merck, una volta sottomesso il lavoro; e contributi personali da AstraZeneca, Churchill Pharmaceuticals, EMD Serono, Ferring, Janssen, Medivation, Sanofi, Seattle Genetics, Tolmar e Tokai, una volta sottomesso il lavoro. MSvdH ha ottenuto contributi personali da Roche/Genentech, AstraZeneca/ Medimmune e BMS, una volta sottomesso il lavoro; e grant e contributi personali da Astellas, una volta sottomesso il lavoro. AN ha ottenuto grant, contributi personali e supporto non finanziario da Roche, durante il periodo dello studio; grant e contributi personali da Merck e AstraZeneca, durante il periodo dello studio; e contributi personali da Seattle Genetics e Bayer, durante il periodo dello studio. MT ha ottenuto contributi personali da Astellas, Sanofi, Bayer e Janssen, una volta sottomesso il lavoro. AP ha ottenuto finanziamenti di consulenza da MSD, Bayer, BMS, Janssen, Astellas, Novartis, Roche, AstraZeneca e P zer, una volta sottomesso il lavoro. XGdM ha ottenuto contributi personali da P zer, BMS, Eli Lilly and Company, Pharmamar, Novartis, Ipsen e Roche, una volta sottomesso il lavoro. RCW, AML, OH, AHZ e KMB-M lavorano presso Eli Lilly and Company. RAW è un impiegato e azionista e sta per ottenere un brevetto (CA2961295A1) presso Eli Lilly and Company. TP ha ottenuto grant e fondi di ricerca da Roche, una volta sottomesso il lavoro; grants from AstraZeneca, una volta sottomesso il lavoro; e contributi personali da Roche, Merck, AstraZeneca, BMS, Eli Lilly and Company e P zer, una volta sottomesso il lavoro. AD, HN, DC, NM, BA, LG, Y-CO, HSC, W-PS, MH, IJP, J-LL, AS, FL, GT, SS, AR-V, IC e HH non hanno dichiarato conflitti d'interesse.

Riferimenti bibliografici:

Daniel P Petrylak, Ronald de Wit, Kim N Chi, Alexandra Drakaki, Cora N Sternberg, Hiroyuki Nishiyama, Daniel Castellano, Syed Hussain, Aude Fléchon, Aristotelis Bamias, Evan Y Yu, Michiel S van der Heijden, Nobuaki Matsubara, Boris Alekseev, Andrea Necchi, Lajos Géczi, Yen-Chuan Ou, Hasan Senol Coskun, Wen-Pin Su, Miriam Hegemann, Ivor J Percent, Jae-Lyun Lee, Marcello Tucci, Andrey Semenov, Fredrik Laestadius, Avivit Peer, Giampaolo Tortora, Su a Sa na, Xavier Garcia del Muro, Alejo Rodriguez-Vida, Irfan Cicin, Hakan Harputluoglu, Ryan C Widau, Astra M Liepa, Richard A Walgren, Oday Hamid, Annamaria H Zimmermann, Katherine M Bell-McGuinn, Thomas Powles. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma after platinum-based therapy (RANGE): a randomised, double-blind, phase 3 trial. The Lancet, 2017.

Mepolizumab per la malattia polmonare ostruttiva cronica eosinofila

A cura del Dott. Fausto Chiazza

La malattia polmonare ostruttiva cronica (BPCO) è una malattia comune e il 40% dei pazienti ha un fenotipo eosinofilo, associato ad un aumento del rischio di esacerbazioni della BPCO stessa.

Le attuali linee guida per la BPCO consigliano, in pazienti con frequenti esacerbazioni, di utilizzare la terapia tripla inalatoria, che comprende una combinazione di glucocorticoidi inalatori, β_2 agonisti a lunga durata d'azione e antagonisti del recettore muscarinico a lunga durata d'azione. Tuttavia, circa il 30-40% dei pazienti continuano a soffrire di esacerbazioni moderate o gravi nonostante questa terapia. Il mepolizumab, un anticorpo monoclonale umanizzato, riduce i conteggi degli eosinofili nel sangue e nei tessuti bloccando l'interleuchina-5, ed è stato associato a minori tassi di esacerbazioni nella BPCO in due studi clinici (MENZA e DREAM).

L'obiettivo degli studi Mepolizumab vs. Placebo as Add-on Treatment for Frequently Exacerbating COPD Patients (METREX) e Mepolizumab vs. Placebo as Add-on Treatment for Frequently Exacerbating COPD Patients Characterized by Eosinophil Level (METREO) è stato valutare l'efficacia e la sicurezza del mepolizumab, somministrato per via sottocutanea, rispetto al placebo come aggiunta alla terapia tripla inalatoria nei pazienti con BPCO che avevano un fenotipo eosinofilo e una storia di esacerbazioni moderate o gravi.

METREX e METREO sono stati studi di fase 3, randomizzati, controllati con placebo, in doppio cieco; METREX è stato condotto in 16 paesi e METREO in 15 paesi.

Dopo la *screening*, i pazienti ammissibili in METREX sono stati assegnati in modo casuale in un rapporto 1:1 per ricevere iniezioni sottocutanee di mepolizumab (100 mg) o placebo; in METREO, i pazienti ammissibili sono stati assegnati in modo casuale in rapporto 1:1:1 per ricevere iniezioni sottocutanee di 100 mg o 300 mg di mepolizumab, o placebo.

Durante il periodo di trattamento, le iniezioni sono state somministrate ogni 4 settimane per 52 settimane in aggiunta alla terapia tripla inalatoria; il periodo di trattamento è stato seguito da 8 settimane di *follow-up*.

In entrambi i *trial*, i pazienti arruolati erano di 40 anni di età o più e avevano una diagnosi documentata di BPCO da almeno un anno; avevano un rapporto volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV1) rispetto alla capacità vitale forzata (FVC) di meno di 0,70 prima e dopo l'uso dei broncodilatatori e un FEV1 dopo l'uso broncodilatatore che era superiore al 20% e inferiore o uguale al 80% del valore previsto; e avevano una storia documentata di due o più esacerbazioni moderate o di una o più gravi esacerbazioni nei 12 mesi precedenti. Per i 12 mesi prima dello *screening*, i pazienti dovevano aver ricevuto una terapia a base di glucocorticoidi per via inalatoria e ulteriore terapia regolare per la BPCO.

Per un minimo di 3 mesi immediatamente prima dello *screening*, i pazienti dovevano aver ricevuto una terapia tripla inalatoria composta da un glucocorticoide inalatorio ad alto dosaggio, un β_2 -agonista a lunga durata d'azione e un antagonista del recettore muscarinico a lunga durata.

Alla randomizzazione in METREX, i pazienti sono stati stratificati sulla base ai conteggi degli eosinofili del sangue come aventi un fenotipo eosinofilo o un fenotipo non eosinofilo.

Nel METREO, solo i pazienti che avevano un fenotipo eosinofilo erano idonei per l'inclusione.

In entrambi i *trial*, l'*endpoint* principale è stato il tasso annuale di esacerbazioni classificate come moderate (che ha portato a un trattamento sistemico con glucocorticoidi, o a un trattamento antibiotico o a entrambi) o grave (che ha portato ad ospedalizzazione o morte).

Gli *endpoint* di efficacia sono stati valutati in una popolazione modificata *intent-to-treat* comprendente tutti i pazienti sottoposti a randomizzazione e ricevuti almeno una dose di mepolizumab o placebo. Gli *endpoint* di sicurezza hanno incluso eventi avversi anche gravi. È stata anche valutata l'immunogenicità.

In METREX, i pazienti sono stati reclutati dall'aprile 2014 al novembre 2015, con un *follow-up* ultimato a metà gennaio 2017. In totale sono stati arruolati 1161 pazienti, di cui 837 randomizzati, e 836 hanno ricevuto almeno una dose di mepolizumab o placebo. Le popolazioni *intent-to-treat* modificate con un fenotipo eosinofilo, *intent-to-treat* modificate senza un fenotipo eosinofilo e la popolazione complessiva *intent-to-treat* modificata includevano rispettivamente 462, 374 e 836 pazienti.

In METREO, i pazienti sono stati reclutati da aprile 2014 a novembre 2015, con *follow-up* ultimato a metà gennaio 2017. In totale sono stati registrati 1071 pazienti, di cui 675

randomizzati e 674 hanno assunto almeno una dose di mepolizumab o placebo. La popolazione *intent-to-treat* modificata includeva 674 pazienti.

Il tempo medio di insorgenza della prima esacerbazione moderata o grave in METREO era di 267 giorni nel gruppo di mepolizumab da 100 mg, 258 giorni nel gruppo mepolizumab da 300 mg e di 166 giorni nel gruppo placebo.

La differenza tra i gruppi rispetto all'*endpoint* primario era significativa in METREX ma non in METREO. Nella popolazione *intent-to-treat* modificata con un fenotipo eosinofilo in METREX, il tasso annuo medio di esacerbazioni moderate o gravi nel gruppo mepolizumab era di 1,40 all'anno, contro 1,71 all'anno nel gruppo placebo.

Il tasso annuo medio di esacerbazioni che ha portato ad una visita in reparto di emergenza o all'ospedalizzazione nel gruppo mepolizumab da 100 mg (0,17 all'anno) non era significativamente inferiore a quello del gruppo placebo (0,28 all'anno); il tasso nel gruppo mepolizumab di 300 mg (0,23 all'anno) non era significativamente inferiore a quello del gruppo placebo. Un effetto maggiore di mepolizumab, rispetto al placebo, sul tasso annuo di esacerbazioni moderate o gravi è stato riscontrato nei pazienti con più alto numero di eosinofili di sangue allo *screening*.

In entrambi i *trial*, tutti i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di mepolizumab o placebo sono stati inclusi per la valutazione della sicurezza. L'incidenza di eventi avversi e di eventi avversi gravi è stata simile tra i gruppi in sperimentazione di METREX e METREO.

In METREX, reazioni sistemiche e reazioni al sito di iniezione si sono verificate durante il periodo di trattamento nel 2% e 3% dei pazienti rispettivamente nel gruppo mepolizumab da 100 mg; in METREO, reazioni sistemiche e reazioni al sito di iniezione si sono verificate rispettivamente nell'1% e nel 3% dei pazienti nel gruppo mepolizumab da 100 mg e nel 2% e nel 5% dei pazienti nel gruppo mepolizumab da 300 mg. Un numero di casi simile si è verificato nei gruppi placebo (rispettivamente 2% e 3% in METREX e 2% e 4% in METREO).

Nello studio METREX sono stati rilevati anticorpi nel 4% dei pazienti (14 su 395) del gruppo mepolizumab e in meno dell'1% dei pazienti (2 su 395) nel gruppo placebo. Nel METREO sono stati rilevati anticorpi nel 6% dei pazienti (13 su 220) nel gruppo mepolizumab da 100 mg, nel 2% dei pazienti (4 su 220) nel gruppo mepolizumab da 300 mg e nell'1% dei pazienti (3 su 217) nel gruppo placebo.

In conclusione, tra i pazienti con BPCO che già avevano ricevuto una terapia di mantenimento inalatoria tripolare a base di glucocorticoidi, il mepolizumab ha determinato tassi più bassi di esacerbazioni moderate o gravi rispetto al placebo e a tempi più lunghi e la portata di questi effetti era correlata al conteggio degli eosinofili del sangue.

Parole chiave: Mepolizumab, BPCO, Eosinofili

Conflitti d'interesse: Studio supportato dalla GlaxoSmithKline.

Riferimenti bibliografici: Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, Kerstjens HAM, Korn S, Lugogo N, Martinot JB, Sagara H, Albers FC, Bradford ES, Harris SS, Mayer B, Rubin DB, Yancey SW, Scirba FC. Mepolizumab for Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2017 Sep 11. doi: 10.1056/NEJMoa1708208.

Efficacia dell'associazione fluticasone e vilanterolo nel trattamento dell'asma nella pratica clinica quotidiana

A cura del Prof. Domenico Motola

Le principali evidenze riguardanti efficacia e sicurezza dei farmaci antiasmatici provengono da studi clinici randomizzati in cui i pazienti arruolati sono in genere altamente selezionati e monitorati in maniera molto attenta. Tali studi clinici vengono eseguiti principalmente per necessità regolatorie, ovvero per la registrazione dei farmaci, e generalmente escludono pazienti fumatori e con comorbidità con una conseguente scarsa trasferibilità esterna dei risultati. Per ovviare a tale inconveniente, è stato proposto di eseguire studi clinici di

effectiveness in pazienti molto più rappresentativi e in un ambiente meno restrittivo rispetto a quello degli studi clinici tradizionali.

L'obiettivo del presente studio è stato quello di valutare efficacia e sicurezza della combinazione a base di fluticasone furoato + vilanterolo una volta al giorno per somministrazione inalatoria rispetto alla terapia di mantenimento, in pazienti con asma nella pratica clinica.

Disegno dello studio

È stato eseguito uno studio randomizzato, in aperto, prospettico, della durata di 12 mesi eseguito in 74 strutture delle contee di Salford e South Manchester (UK). Il reclutamento dei pazienti è stato avviato nel novembre 2012 e l'ultima visita è stata eseguita a dicembre 2016. Sono stati arruolati pazienti con almeno 18 anni con diagnosi documentata di asma sintomatica eseguita da un medico di medicina generale. I pazienti dovevano essere in trattamento di mantenimento con corticosteroidi inalatori da soli o associati a beta-agonisti a lunga durata d'azione. I criteri di esclusione erano rappresentati da storia recente di asma con pericolo di vita, storia di BPCO o patologia concomitanti che mettesse il paziente a rischio di vita. Dopo l'arruolamento e la firma del consenso informato, i pazienti sono stati randomizzati (in base al punteggio dell'*Asthma Control Test* - ACT - ≥ 20 , compreso tra 16 e 19 e ≤ 15) a una combinazione di fluticasone + vilanterolo (alla dose di 100 + 25 microgrammi o 200 + 25 microgrammi a seconda della valutazione del medico curante) una volta al giorno vs la continuazione della terapia di mantenimento.

End-point

L'end point primario era la percentuale di pazienti che alla settimana 24 avevano raggiunto un punteggio ACT pari o superiore a 20 o un aumento di almeno 3 punti (rispondenti). L'ACT è un questionario composto a 5 domande, ciascuna con 5 possibili risposte, validato anche per la somministrazione telefonica. La differenza minima clinicamente rilevante è pari a 3 punti. Tra gli altri end-point secondari, l'ACT a 12, 24, 40 e 52 settimane, il tasso annuale medio di esacerbazioni di grado severo (definito come peggioramento dei sintomi trattati con terapia sistemica a base di corticosteroidi, antibiotici o con ricovero ospedaliero), numero di inalatori di salbutamolo dispensati. Gli end point di sicurezza erano tutti gli eventi avversi gravi come polmonite e altri eventi avversi gravi e reazioni avverse da farmaci. Il monitoraggio della sicurezza è stato eseguito continuamente.

Risultati

Sono stati arruolati 4725 pazienti e ne sono stati randomizzati 4233 di cui 3866 hanno completato lo studio (1920 nel gruppo fluticasone+vilaterolo e 1946 nel gruppo con la terapia di mantenimento). I due gruppi sono risultati essere bilanciati in relazione all'età, genere, abitudine al fumo, indice di massa corporea e punteggio ACT al basale. Le principali comorbilità in entrambi i gruppi erano rappresentate da ipertensione, diabete e coronaropatie. Nel gruppo con fluticasone+vilaterolo, il 22% del campione ha cambiato terapia e, di questi, il 18% è ritornato alla terapia di mantenimento originaria. Nel gruppo di controllo, il 18% ha modificato la terapia e meno dell'1% è passato a fluticasone+vilaterolo. Alla settimana 24 i responder nel gruppo fluticasone+vilaterolo sono stati il 71% dei pazienti trattati rispetto al 56% del gruppo di controllo (Odds ratio = 2, CI95% 1,70-2,34). Stesso andamento statisticamente significativo è stato osservato nei vari sottogruppi previsti dall'analisi. La differenza nel tasso dei responder è stata consistente anche nelle valutazioni a 12, 24, 40 e 52 settimane. La media aggiustata di incremento dell'ACT è stata pari a 4,4 da un valore basale di 14,4 nel gruppo fluticasone+vilaterolo e di 2,8 rispetto a un valore basale di 14,2 nel gruppo controllo. Non sono state rilevate differenze statisticamente significative nella percentuale di esacerbazioni nei due gruppi. I pazienti nel gruppo fluticasone+vilaterolo hanno dimostrato un leggero aumento dell'incidenza di polmoniti. Non sono emerse altre differenze per altri eventi avversi gravi.

Discussione

Il presente studio è a oggi il più ampio studio randomizzato, in aperto di confronto dell'efficacia nella pratica clinica quotidiana. I dati dimostrano che una terapia a base di fluticasone furoato + vilanterolo, una volta al giorno, per un periodo di 12 mesi, è superiore alla terapia di

mantenimento generalmente prescritta dal medico curante nel controllo dei sintomi dell'asma, con un profilo di sicurezza favorevole. I dati sono coerenti con quelli provenienti dalla sperimentazione clinica tradizionale pre-registrativa, tuttavia nel caso delle esacerbazioni i dati del presente studio non indicano differenza e ciò potrebbe essere dovuto a differenti definizioni di esacerbazione ma anche al diverso livello di aderenza al trattamento nella pratica clinica (20-40%) rispetto all'80-90% negli studi clinici. Un limite dello studio è ovviamente rappresentato dalla sua natura open-label. Ciò potrebbe spiegare l'alto tasso di modifica del trattamento dei primi 3 mesi da fluticasone+vilanterolo alla terapia precedente, non per l'assenza di controllo di sintomi ma per la decisione del paziente di tornare a un trattamento di più lunga durata.

In conclusione, i pazienti che nella pratica clinica quotidiana ricevano una diagnosi asma sintomatica presentano un miglior controllo dei sintomi con un regime terapeutico semplificato a base di fluticasone+vilanterolo una volta al giorno senza rischi aggiuntivi di reazioni avverse gravi. Altri studi futuri con il medesimo disegno potrebbero influenzare le linee guida cliniche non solo per il trattamento dell'asma ma anche della BPCO e di altre patologie croniche.

Parole chiave

Fluticasone, vilanterolo, asma, effectiveness.

Conflitti d'interesse

Tutti gli autori dichiarano conflitti di interesse. Molti autori sono dipendenti della GSK.

Riferimento bibliografico

Woodcock A, Vestbo J, Bakerly ND, New J, Gibson JM, McCorkindale S, Jones R, Collier S, Lay-Flurrie J, Frith L, Jacques L, Fletcher JL, Harvey C, Svedsater H, Leather D; Salford Lung Study Investigators. Effectiveness of fluticasone furoate plus vilanterol on asthma control in clinical practice: an open-label, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2017 Sep 10. pii: S0140-6736(17)32397-8. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32397-8.

Effetti sugli esiti cardiovascolari della somministrazione settimanale di Exenatide nel diabete di tipo 2

A cura della Dott.ssa Sara Ferraro e del Dott. Marco Tuccori

Il rischio di morte per tutte le cause fra le persone colpite da diabete di tipo 2 è circa il doppio rispetto al rischio della popolazione generale, e il rischio di morte per cause cardiovascolari è fino a quattro volte maggiore. Gli effetti cardiovascolari conseguenti la somministrazione settimanale di exenatide, in aggiunta alla terapia tradizionale prevista per i pazienti affetti da diabete di tipo 2, non sono noti. La somministrazione settimanale della formulazione iniettabile a rilascio prolungato di exenatide, agonista del recettore del peptide glucagon-like (GLP-1) approvato per il trattamento del diabete di tipo 2, determina effetti positivi quali riduzione della concentrazione di glucosio nel sangue, riduzione del peso corporeo, della pressione sanguigna e dei livelli dei lipidi, ma anche potenzialmente negativi quali aumento della frequenza cardiaca.

L'obiettivo di questo studio è quello di determinare la sicurezza e l'efficacia a lungo termine, a livello cardiovascolare, della somministrazione settimanale di exenatide nel trattamento di pazienti affetti da diabete di tipo 2, con rischio cardiovascolare variabile.

Il presente studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, è stata condotto in 687 siti e 35 paesi. I pazienti coinvolti nello studio comprendevano adulti affetti da diabete di tipo 2 (i cui livelli di emoglobina glicata erano compresi fra 6,5 e 10,0 % [da 48 a 96 mmol per mole]. Circa il 70% dei soggetti ha avuto precedenti eventi cardiovascolari (quali malattie coronariche, patologie cerebrovascolari ischemiche o malattie aterosclerotiche periferiche arteriose), mentre la restante parte non aveva precedenti di disturbi cardiovascolari. I pazienti arruolati potevano essere in trattamento con massimo 3

ipoglicemizzanti orali, oppure insulina, sia da sola, sia in combinazione con un massimo di 2 ipoglicemizzanti orali. I soggetti sono stati sottoposti, in rapporto 1:1, all'iniezione sottocutanea di exenatide a rilascio prolungato alla dose di 2 mg o alla somministrazione di placebo, una volta a settimana.

L'esito primario è stato definito come la prima comparsa di un qualsiasi componente dell'endpoint composito, ovvero morte per cause cardiovascolari, infarto del miocardio non fatale, e ictus non fatale. Gli endpoints secondari includevano: morte per qualsiasi causa, morte per cause cardiovascolari, e il primo evento di infarto fatale del miocardio, ictus fatale o non fatale, nonché ospedalizzazione per sindrome coronarica acuta o per insufficienza cardiaca. Ad ogni visita di follow-up, indipendentemente dalla gravità, sono state raccolte informazioni di specifici eventi di interesse clinico quali pancreatite, neoplasie, ipoglicemia grave, e complicazioni attese di tipo cardiovascolare o diabete-correlate. I pazienti sono stati monitorati fino alla fine del trial e, in caso di interruzione del regime di sperimentazione, sono stati seguiti per i successivi 70 giorni.

Per esaminare gli esiti primari e secondari nella popolazione intention to treat (tutti i soggetti randomizzati) è stato utilizzato in modello di Cox per i rischi proporzionali. La frequenza degli eventi è stato calcolata con il metodo Kaplan-Meier. L'ipotesi primaria di sicurezza consisteva nel verificare che exenatide, somministrata una volta a settimana, sarebbe stata non inferiore, in termini di sicurezza, rispetto al placebo, con un margine di non inferiorità di 1.3 per il limite massimo dell'intervallo di confidenza al 95% per il rapporto di rischio. L'ipotesi primaria di efficacia prevedeva, invece, che exenatide somministrata settimanalmente, sarebbe risultata superiore al placebo, in termini di efficacia, con un margine di superiorità minore di 1.0 per il limite massimo dell'intervallo di confidenza al 95%.

Il progetto di analisi statistica prestabiliva una verifica gerarchica nel seguente ordine: non inferiorità per l'endpoint primario composito, superiorità per l'endpoint primario composito, superiorità per tutti i casi di mortalità, superiorità per ciascun componente del composito cardiovascolare, e infine, se tutti e tre i componenti fossero stati superiori, superiorità per ospedalizzazione per sindrome coronarica acuta e ospedalizzazione per insufficienza cardiaca. Gli endpoints composti primari sono stati analizzati in specifici sottogruppi, definiti secondo caratteristiche basali comprese l'età al momento della randomizzazione, il sesso, la regione geografica, il tipo di terapia ipoglicemizzante, la durata del diabete, storia di eventi cardiovascolari o insufficienza cardiaca, indice di massa corporea, livelli di emoglobina glicata e funzione renale.

Sono stati sottoposti a randomizzazione 14752 pazienti (di cui 10782 [73.1%] con storia di malattia cardiovascolare), dal 18 Giugno 2010 al 16 Settembre 2015 (popolazione intention to treat). Fra questi, 7356 pazienti hanno ricevuto exenatide e 7396 hanno ricevuto placebo, settimanalmente; la durata media del follow-up è stata di 3.2 anni (scarto interquartile, da 2.2 a 4.4; massimo, 6.8), simile per entrambi i gruppi. L'evento di esito primario composito si è verificato in 839 dei 7356 soggetti (11.4%; 3.7 eventi per cento persone in un anno) trattati con exenatide e in 905 dei 7396 pazienti (12.2%; 4.0 eventi per 100 persone in un anno) trattati con placebo (rapporto di rischio, 0.91; 95% CI, 0.83 - 1.00); l'analisi basata sugli intenti iniziali di trattamento ha indicato che exenatide, somministrato una volta a settimana, è risultato essere non inferiore al placebo riguardo alla sicurezza ($P < 0.001$ per non inferiorità), ma non superiore al placebo in termini di efficacia ($P = 0.06$ per superiorità). Il rischio di morte per qualsiasi causa è stato del 6.9% nel gruppo trattato con exenatide e 7.9% in quello trattato con placebo (rapporto di rischio, 0.86; 95% CI, 0.77 - 0.97); la differenza non è stata considerata statisticamente significativa sulla base della pianificazione gerarchica di analisi. Le cause di morte sono state giudicate cardiovascolari nel 45.4% dei pazienti del gruppo esposto a exenatide e nel 41.3% dei soggetti trattati con placebo, non cardiovascolari nel 32.9% e nel 34.4% rispettivamente, e sconosciute nel 21.7% e nel 24.3%. Inoltre nei due gruppi, le frequenze dell'insorgenza di esiti secondari, quali infarto del miocardio fatale o non fatale, ictus fatale e non fatale, non hanno mostrato differenze statisticamente significative.

La frequenza di procedure vascolari e di rivascolarizzazione periferica è stata simile per i due gruppi (rapporto di rischio, 0.94; 95% CI, 0.85 - 1.05). I pazienti a cui è stata somministrata exenatide una volta a settimana hanno mostrato, ad esempio, un minore rischio di assumere un ulteriore agente ipoglicemizzante rispetto ai pazienti trattati con placebo (rapporto di rischio, 0.67; 95% CI, 0.63 - 0.71; $P < 0,001$) e un rischio minore di intraprendere una terapia

insulinica a lungo termine (rapporto di rischio, 0.61; 95% CI, 0.54 – 0,68; $P < 0,001$) durante il periodo di follow-up. Per quanto riguarda l'incidenza di eventi avversi gravi non sono state rilevate differenze clinicamente importanti fra i due gruppi. Gli eventi confermati di pancreatite acuta sono stati osservati con frequenza non comune, e la numerosità di soggetti affetti da pancreatite è risultata simile nei due gruppi placebo (rispettivamente 26 e 22 per exenatide e placebo), così come il numero di pazienti colpiti da tumore (355 e 361), il numero di pazienti affetti da tumore pancreatico (15 e 16) e da carcinoma midollare tiroideo (2 e 1).

La mancanza dell'efficacia a livello cardiovascolare osservata in questo studio sperimentale può essere relazionata a molteplici fattori. Rispetto, ad esempio, allo studio sperimentale LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome TResults), finalizzato a analizzare gli effetti di Liraglutide (agonista del recettore per GLP-1) sul diabete di tipo 2, e in particolare a valutare i risultati degli esiti cardiovascolari, il tempo medio di follow-up del presente studio è risultato essere minore (2.4 anni vs. 3.5 anni), così come i livelli basali di emoglobina glicata (8.0 vs. 8.7%). Tuttavia, la limitazione maggiore di questa sperimentazione, è rappresentata dalla frequenza di prematura interruzione del regime di sperimentazione, principalmente dovuta alla decisione del paziente, probabilmente a causa della complessità di utilizzo dei dispositivi di iniezione e al fatto che non è stata messa a punto una fase di "rodaggio" per la procedura di somministrazione. Un'altra possibile limitazione consiste nel fatto che i regimi di terapia tradizionale non sono stati standardizzati e potrebbero quindi aver introdotto variabilità.

In conclusione, tra i pazienti affetti da diabete di tipo 2 con o senza storia di malattia cardiovascolare, l'incidenza di eventi avversi cardiovascolari maggiori non è stata significativamente differente fra i soggetti trattati con exenatide e quelli che hanno assunto il placebo. I risultati dimostrano quindi che la somministrazione settimanale di exenatide a rilascio prolungato in pazienti affetti da diabete di tipo 2 con un'ampia serie di rischi cardiovascolari non sembra provocare un aumento del complessivo rischio cardiovascolare.

Parole chiave: Exenatide, diabete di tipo 2, esiti cardiovascolari, trial

Conflitto di interessi: il Dott. Bethel dichiara di aver ricevuto durante la conduzione dello studio: finanziamenti economici da AstraZeneca; agevolazioni personali e supporto non finanziario da Merk; agevolazioni personali da Boehringer Ingelheim, AstraZeneca e Sanofi; supporto non finanziario da Bayer.

Riferimenti bibliografici:

Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, Chan JC, Choi J, Gustavson SM, Iqbal N, Maggioni AP, Marso SP, Öhman P, Pagidipati NJ, Poulter N, Ramachandran A, Zinman B, Hernandez AF; EXSCEL Study Group. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017 Sep 28;377(13):1228-1239. doi: 10.1056/NEJMoa1612917. Epub 2017 Sep 14.

Efficacia e sicurezza degli inibitori di pompa protonica nella terapia a lungo termine con aspirina: Metanalisi di studi clinici randomizzati

A cura della Dott.ssa Concetta Rafaniello

L'aspirina (acido acetilsalicilico) è utilizzata sia in prevenzione primaria che secondaria delle malattie cardiovascolari. Tuttavia, è noto che soprattutto nella popolazione anziana, l'utilizzo di tale farmaco è associato all'aumentato rischio di sanguinamenti gastrointestinali eventi, questi, che possono determinare la sospensione del trattamento con conseguente aumento del rischio cardiovascolare. Per tale motivo, spesso, alla terapia cronica con aspirina si associa quella a base di inibitori di pompa protonica (IPP) al fine di proteggere la mucosa gastrica. Il problema è che negli ultimi anni le Agenzie Regolatorie hanno emanato diversi "warning" a carico dell'utilizzo a lungo termine degli IPP, come l'aumento del rischio di osteoporosi, fratture, ipergastrinemia, ipocloridria, ipomagnesemia, malassorbimento e polmonite.

Pertanto, obiettivo primario di tale metanalisi è stato quello di definire sia l'efficacia che il

profilo di tollerabilità degli inibitori di pompa protonica in soggetti assuntori di acido acetilsalicilico a lungo termine.

La metanalisi è stata condotta in ottemperanza alle linee guida PRISMA; la ricerca di RCT su pazienti assuntori di IPP in terapia con aspirina per la prevenzione di malattie cardiovascolari/stroke è stata effettuata attraverso i database elettronici MEDLINE, EMBASE, CINAHL, ProQuest e il registro Cochrane CENTRAL fino al mese di febbraio 2015. I termini utilizzati per la ricerca sono stati: "inibitori di pompa protonica", "omeprazolo", "lansoprazolo", "esomeprazolo", "rabeprazolo", "pantoprazolo", "deslansoprazolo", "aspirina", "acido acetilsalicilico" e "aspirina a basse dosi". La ricerca è stata effettuata da due ricercatori in maniera indipendente che poi hanno verificato in accordo la selezione finale degli studi. Nella metanalisi sono stati inclusi RCT condotti su soggetti di età ≥ 18 anni, con un controllo attivo e che riportassero almeno uno degli esiti principali. Inoltre, sono stati inclusi RCT con un follow-up di almeno 2 settimane al fine di ottenere dati robusti sulla tollerabilità. I dati sono stati estratti da due coppie di ricercatori (J.K./G.S. and S.P.S./B.J.A.) e verificati poi da un quinto (K.D.). I dati raccolti sono stati: caratteristiche dello studio (autori, anno di pubblicazione, rivista, origine etnica, disegno dello studio, IPP usato, dose di aspirina, periodo di follow-up, etc.) e dei soggetti arruolati (età, genere, comorbidità, farmaci concomitanti, motivo d'uso dell'aspirina, storia di ulcera peptica, di esofagite o di sintomi dispeptici, condizione cardiovascolare e eventuali eventi avversi). Gli esiti sono stati così definiti: esiti primari di efficacia (rischio di ulcera peptica, ulcera emorragica e esofagite erosiva); esiti secondari di efficacia (risoluzione della sintomatologia); eventi cardiovascolari maggiori (mortalità cardiovascolare e da tutte le cause, infarto miocardico (IM) non fatale e attacco ischemico/attacco ischemico transitorio-TIA) ed altri esiti di sicurezza (diarrea, stipsi, nasofaringite, infezioni del tratto respiratorio superiore e ipertensione). Il numero assoluto di eventi da ogni studio selezionato è stato utilizzato per il calcolo del rischio (risk ratio-RR) al 95% di intervallo di confidenza (IC) che successivamente è stato cumulato mediante un modello ad effetti casuali. La significatività è stata fissata al valore di p pari a 0,05. Eventuali bias e la qualità degli studi selezionati sono stati valutati mediante il Cochrane collaboration's tool; l'eterogeneità degli studi è stata valutata mediante il Cochran Q e il test I²*. Da 489 pubblicazioni potenzialmente eleggibili, sono stati selezionati 10 studi per un totale di 6382 pazienti (N. 5 3721 trattati con IPP e N. 5 2661 controlli). In generale, 4 studi sono stati condotti in Giappone, 2 in più paesi, uno in Cina, uno negli USA e uno in Olanda. La durata del periodo di follow-up è stata di 1-12 mesi; la maggior parte dei pazienti è risultata di origine asiatica, di sesso maschile e la dose di aspirina è risultata di 75-325 mg. Gli IPP utilizzati sono stati il rabeprazolo, l'esomeprazolo, il lansoprazolo e l'omeprazolo. La qualità degli studi è risultata medio-alta e solo in uno studio è stato evidenziato un elevato rischio di bias. Relativamente agli esiti primari di efficacia, gli IPP sono risultati associati ad una riduzione del rischio di ulcera peptica [RR: 0.19 (IC 95%: 0.13-0.26); P<0.00001; I²: 27%], di ulcera gastrica [RR: 0.24 (0.16-0.35); P<0.00001; I²: 23%] e ulcera duodenale [0.12 (0.05-0.29); P< 0.00001; I²: 0%]. Allo stesso modo la metanalisi ha evidenziato la riduzione del rischio di ulcera emorragica [0.22 (0.10-0.51); P = 0.0004; I²: 0%] e di esofagite erosiva [0.14 (0.07-0.28); P<0.00001; I²: 41%]. Relativamente agli esiti secondari di efficacia, gli IPP sono risultati in grado di migliorare il dolore epigastrico [1.13 (1.03-1.25); P= 0.01; I²: 0%], il bruciore di stomaco [1.24 (1.18-1.31); P<0.00001; I²: 0%] e il rigurgito [1.26 (1.13-1.40); P<0.0001; I²: 0%]. In termini di eventi cardiovascolari maggiori, i risultati non suggeriscono un aumentato rischio di mortalità da tutte le cause associato agli IPP [1.72 (0.61-4.87); P=0.31; I²: 0%], di mortalità cardiovascolare [1.80 (0.59-5.44); P=0.30; I²: 0%], di IM non fatale/ischemia [0.56 (0.22-1.41); P=0.22; I²: 0%] né di stroke ischemico/TIA [1.09 (0.34-3.53); P=0.89; I²: 0%]. Per gli altri eventi avversi, gli IPP non sono risultati associati ad un aumentato rischio di nasofaringite [0.99 (0.77-1.27); P=0.95; I²: 0%], infezioni respiratorie superiori [1.14 (0.41-3.18); P=0.80; I²: 73%], diarrea [2.30 (0.85-6.21); P=0.10; I²: 59%], stipsi [1.08 (0.53-2.20); P=0.82; I²: 38%] né di ipertensione [1.36 (0.71-2.60); P=0.35; I²: 0%]. In uno studio sono stati riportati 4 fratture in pazienti trattati con IPP, ma tale evento non è stato osservato nei controlli. La metanalisi relativa alle infezioni respiratorie superiori ha mostrato un elevato grado di eterogeneità (I²: 73%) e pertanto, gli autori hanno proceduto con delle sotto-analisi rimuovendo lo studio a maggiore eterogeneità; dalla nuova analisi è emersa un'eterogeneità pari a 0% per il rischio di infezioni respiratorie superiori. Allo stesso modo è

stata rifatta l'analisi per valutare il rischio di diarrea e l'eterogeneità si è ridotta a 48%. Sono state poi effettuate delle sotto-analisi per il rischio di ulcere peptiche ricorrenti, ulcere sanguinanti ed esofagiti erosive in pazienti con storia positiva e in trattamento preventivo con IPP. Tali analisi hanno evidenziato la riduzione del rischio in tutti gli eventi considerati.

In conclusione, I risultati della metanalisi suggeriscono che l'utilizzo dei farmaci inibitori della pompa protonica possono essere raccomandati in pazienti in trattamento cronico con acido acetilsalicilico ad elevato rischio di sviluppare ulcere peptiche.

Il limite principale di tale metanalisi è la mancanza di dati per paziente, la differente durata del periodo di follow-up e la disomogeneità tra gli studi.

Note: l'eterogeneità calcolata con il test I2: se > 60% indica un elevato grado di eterogeneità.

Conflitto di interesse: nessun conflitto di interesse dichiarato

Parole chiave: inibitori di pompa protonica, aspirina a lungo termine, eventi avversi, mortalità cardiovascolare, ulcera peptica recidivante.

Riferimento bibliografico: Dahal K, Sharma SP, Kaur J, Anderson BJ, Singh G. Efficacy and Safety of Proton Pump Inhibitors in the Long-Term Aspirin Users: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Am J Ther. 2017 Sep/Oct;24(5):e559-e569.

SIF FARMACI IN EVIDENZA

Newsletter quindicinale del Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia
Registrazione del Tribunale di Milano n°710 del 27/11/2008
ISSN 2282-474X

http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php

Direttore responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Vice-Direttore	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli), Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott. Fausto Chiazza (Università di Torino) Dott.ssa Benedetta Ferrara Dott.ssa Sara Ferraro Prof. Domenico Motola (Università di Bologna) Dott.ssa Cristina Scavone Dott. Marco Tuccori (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa) Dott.ssa Concetta Rafaniello (Seconda Università di Napoli)

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF

Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"

Contatti: webmaster@sifweb.org

**Sostieni la Società Italiana di Farmacologia**

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF. È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori. Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311.
sif.informazione@sigr.it; sif.farmacologia@sigr.it.

DISCLAIMER – Leggere attentamente

"I pareri e le valutazioni espresse nella presente pubblicazione non costituiscono opinioni (e come tale non corrispondono necessariamente a quelle) della SIF, ma piuttosto devono unicamente riferirsi alle opinioni di colui/coloro che hanno redatto l'articolo e delle relative fonti bibliografiche".

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet www.sifweb.org informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI. SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica (webmaster@sifweb.org), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali. Nulla su http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php, sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF – Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

RICEZIONE NEWSLETTER

Nella consapevolezza che le e-mail indesiderate sono oggetto di disturbo, vi informiamo che il vostro indirizzo viene conservato e trattato nel rispetto del DL 196/03 ed in qualsiasi momento potrà esserne richiesta la modifica o cancellazione come previsto dall'articolo 13. Tutti i destinatari della e-mail sono in copia nascosta (Privacy L. 75/96). Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo sif.farmacologia@sigr.it con oggetto: CANCELLA.